

As an additional and unplanned analysis, the Cox proportional hazards model was used to evaluate prognostic variables associated to survival in patients with unresectable biliary tract cancer who received the UFD regimen in two phase II studies. Forward and backward stepwise regression procedures based on the partial likelihood ratio were used to determine the major independent predictors of survival. Statistical analyses were performed using the SPSS II 11.0 J software package for Windows (SPSS Japan, Tokyo, Japan). The statistical significance of differences between the survival curves was determined using the log-rank test. Two-sided *P*-values of less than 0.05 were considered significant.

Results

Patient characteristics

A total of 61 patients were enrolled between April 2005 and March 2006 in the late phase II study. Patient characteristics are shown in Table 1. The 61 patients received 244 cycles of the UFD regimen. The median number of cycles administered per patient was two (range 1–16 cycles). All patients discontinued this treatment: 50 experienced disease progression, six patients refused further treatment, two patients experienced serious adverse events of disseminated intravascular coagulation (DIC), or thrombocytopenia, and in three patients doxorubicin reached the upper limit dose. After abandoning the UFD treatment, 28 (45.9%) patients received second-line treatment; 30 patients had systemic chemotherapy with gemcitabine in 18 patients, UFT in 7, doxorubicin in 1; 1 patient had chemoradiotherapy and the other had immunotherapy. Three patients were unknown because of moving to another hospital. The remaining 30 (49.2%) patients received only best supportive care after the UFD treatment.

Tumor response

Partial response was achieved in 4 of the 61 patients (2 with GBC and 2 with ECC), but no complete response was observed. Overall response rate was thus 6.6% [95% confidence interval (CI), 1.8–15.9%], and 8.7% (95% CI, 2.6–14.7%) in 85 patients including 24 patients in the early phase II study. Stable disease (SD) was noted in 28 (45.9%) of the 61 patients and progressive disease (PD) was noted in 27 patients (44.3%). The remaining two patients who refused the treatment before the evaluation were not evaluated for response.

Toxicity

Toxicities of the 61 patients are shown in Table 2. During treatment, the most common toxicities were gastrointestinal

Table 1 Patient characteristics

	Current phase II study	Previous phase II study
<i>N</i>	61	24
Sex		
Male	27 (44%)	13 (54%)
Female	34 (56%)	11 (46%)
Median age (range)	65 (46–74) years	63 (46–75) years
ECOG performance status		
0	45 (74%)	16 (67%)
1	16 (26%)	8 (33%)
Location of primary tumor		
Gallbladder cancer	29 (48%)	13 (54%)
Intrahepatic cholangiocarcinoma	18 (30%)	10 (42%)
Extrahepatic cholangiocarcinoma	11 (18%)	1 (4%)
Ampullary cancer	3 (5%)	0 (0%)
Extent of disease		
Locally advanced or local recurrence after surgery	10 (16%)	5 (21%)
Metastatic	51 (84%)	19 (79%)
Metastatic sites		
Lymph node	43 (70%)	15 (63%)
Liver	35 (57%)	16 (67%)
Lung	6 (10%)	4 (17%)
Peritoneum	7 (11%)	1 (4%)
Bone	2 (3%)	1 (4%)
Adrenal gland	1 (2%)	0 (0)
Pleura	1 (2%)	0 (0)
Pretreatment		
No	44 (72%)	18 (75%)
Surgery	17 (28%)	6 (25%)

effects such as anorexia in 38 patients (62.3%) and nausea in 35 patients (57.4%). Other major symptoms were fatigue in 35 patients (57.4%), hematological toxicities of anemia in 23 patients (32.8%), and leukopenia in 17 patients (27.9%). Grade 3 or 4 toxicity was observed in 4 of the 61 patients (6.6%), with anorexia, nausea, fatigue, DIC, and/or hematological toxicities. There were no treatment-related deaths during the study.

Survival

Disease progression was finally observed in 57 of the 61 patients. The progression pattern was progression of target lesions in 24 patients (42.1%), developments of new lesions in 10 (17.5%), both of these in 11 (19.3%), symptomatic deterioration without objective evidence of disease progression in 9 (15.8%), progression of non-target lesion and new

Table 2 Toxicity ($n = 61$)

Toxicity	Grade 1–4	Grade 3	Grade 4
Hematological			
Leukopenia	17 (28%)	2 (3%)	0 (0)
Neutropenia	14 (23%)	0 (0%)	0 (0)
Anemia	23 (38%)	1 (2%)	2 (3%)
Thrombocytopenia	9 (15%)	2 (3%)	0 (0)
Non-hematological			
Anorexia	38 (62%)	5 (8%)	1 (2%)
Nausea	35 (57%)	2 (3%)	0 (0)
Fatigue	35 (57%)	3 (5%)	1 (2%)
Alopecia	19 (31%)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	13 (21%)	0 (0)	0 (0)
Abdominal pain	12 (20%)	0 (0)	0 (0)
Mucositis	10 (16%)	0 (0)	0 (0)
Fever	7 (11%)	0 (0)	0 (0)
Diarrhea	5 (8%)	0 (0)	0 (0)
Transaminase elevation	4 (7%)	0 (0)	0 (0)
Rash	4 (7%)	0 (0)	0 (0)
Pigmentation	3 (5%)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmia	2 (3%)	0 (0)	0 (0)
Taste disturbance	1 (2%)	0 (0)	0 (0)
Edema	1 (2%)	0 (0)	0 (0)
Constipation	1 (2%)	0 (0)	0 (0)
Total bilirubin	1 (2%)	0 (0)	0 (0)
Sore throat	1 (2%)	0 (0)	0 (0)
Hand–foot skin reaction	1 (2%)	0 (0)	0 (0)
BW loss	1 (2%)	0 (0)	0 (0)
DIC	1 (2%)	1 (2%)	0 (0)

BW body weight, DIC disseminated intravascular coagulation

lesions in 3 (5.3%). Fifty of the 61 patients died: 49 patients died of cancer progression, and in the case of the other patient, the death was reported and the cause was unknown. The median PFS was 1.6 months in the 61 patients. The median OS time was 6.5 months and the 1-year survival rate was 30.0%.

Univariate and multivariate analyses

Among the 23 variables in 85 patients who received the UFD chemotherapy in the early and late phase II studies, six variables were identified as being significantly associated with shorter survival time: PS of 1, diagnosis of GBC, serum CA 19–9 level of $>1,000$ U/mL, T-factor of 4, serum LDH level of ≥ 300 IU/L, and serum total bilirubin level of ≥ 2.0 mg/dL by univariate analysis. The median PFS was 2.2 months in the 85 patients (Fig. 1). The median OS time was 6.6 months and the 1-year survival rate was 28.2% (Fig. 2). The median OS of patients

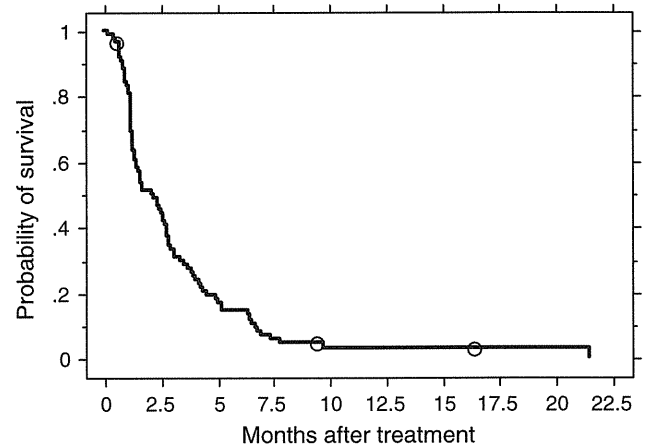


Fig. 1 Progression-free survival of all 85 patients. The median progression-free survival was 2.2 months and the 6-month survival rate was 14.3%

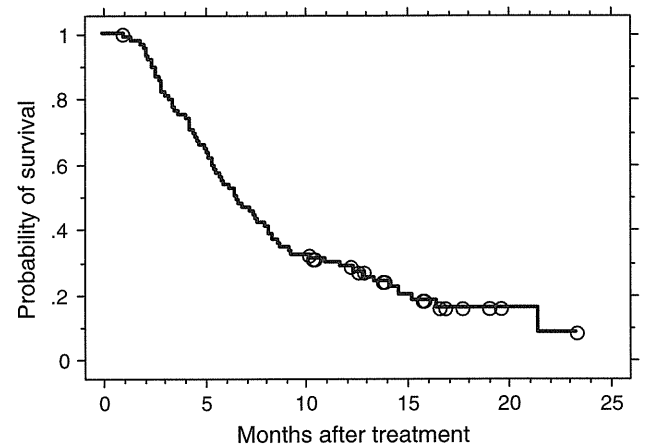


Fig. 2 Overall survival of all 85 patients. The median overall survival was 6.6 months and the 1-year survival rate was 28.2%

with PS 0 was 8.2 months and that of patients with PS 1 was 4.3 months. There was a statistically significant difference in the survival curves between the two groups ($P < 0.0001$). Figure 3 shows survival curves for patients with non-GBC of ICC, ECC, or AC and for patients with GBC. The median OS of the patients with GBC was 5.4 months and that of the patients without GBC was 8.4 months. There was a statistically significant difference in the survival curves between the two groups ($P = 0.0019$). On the other hand, there was no statistically significant difference in the survival among patients with ICC, ECC, or AC.

Multivariate regression analysis was conducted for the six variables found to have prognostic significance in the univariate analysis. The four factors of PS, disease site, T-factor, and serum LDH were identified as independent prognostic factors (Table 3).

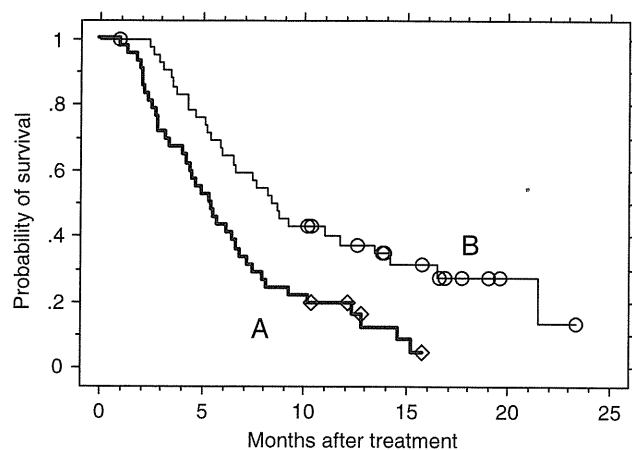


Fig. 3 Survival curves of patients with gallbladder cancer (a, $n = 42$) and with non-gallbladder cancer (intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, or ampullary cancer (b, $n = 43$) ($P = 0.0019$)

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer

Variables	<i>N</i>	Median OS (mo)	Hazard ratio	95%CI	<i>P</i> -value
ECOG PS					
0	61	8.2	1		0.001
1	1	4.3	2.52	1.44–4.42	
Disease site					
ICC/ECC/AV	43	8.4	1		0.014
GB	42	5.4	1.88	1.14–3.12	
T-factor					
T1–3	62	8.1	1		0.035
T4	23	5.0	1.93	1.05–3.56	
LDH					
<300	67	8.1	1		0.043
≥300	18	4.8	1.85	1.02–3.35	
CA19-9					
<1,000	59	8.1	1		0.067
≥1,000	26	5.2	1.73	0.96–3.11	
T-Bil					
<2.0	77	6.6	1		0.27
>2.0	8	5.2	1.85	0.70–3.49	

OS overall survival, CI confidence interval, PS performance status, ICC intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC extrahepatic cholangiocarcinoma, GB gallbladder cancer, AV ampullary cancer, LDH lactate dehydrogenase, CA19-9 carbohydrate antigen 19-9, T-Bil serum total bilirubin

Discussion

Chemotherapy is generally indicated in patients with unresectable advanced cancer and patients with recurrence after resection. However, no standard chemotherapy for biliary

tract cancer has yet been established, because only few randomized controlled trials with large numbers of patients have been conducted till date. Since only UFT and doxorubicin had been approved for biliary tract cancer for more than 20 years in Japan, the efficacy and safety of combinations of UFT and doxorubicin were examined in two phase II studies. The expected response rate was set as 15%, because biliary tract cancer was considered to be chemoresistant. The overall response rate in the two phase II studies was 8.7% (95% CI, 2.6–14.7%). The upper limit of the 95% confidence interval did not reach 15%, and the combination of UFT and doxorubicin was decided to have minimum activity against biliary tract cancer.

Response rate is sometimes not correlated with OS. Eckel et al. reported a pooled analysis of clinical trials in biliary tract cancer [28]. Based on the analysis of 104 phase II studies comprising of 112 trial arms, there was a highly significant correlation between time to progression (TTP) and OS ($r = 0.73$, $P = 0.000$), but there was a significant weak correlation between response rate and OS ($r = 0.2$, $P = 0.043$). Furthermore, it was reported that the pooled tumor control rate was 57.3% (95% CI: 55.3–59.3%), the median TTP was 4.1 months, and the median OS was 8.2 months. In the current studies, the tumor control rate (CR + PR + SD) was 56.4% (95% CI: 44.1–66.1%), which was almost equal to the pooled TCR, but the median PFS and OS were inferior to those of the pooled analysis, only 2.2 months and 6.6 months, respectively. The TTP or PFS seems appropriate as a surrogate marker of OS compared to the TCR.

It is difficult to conduct clinical trials consisting of a large number of patients with biliary tract cancer, because complications such as obstructive jaundice or cholangitis make it difficult to recruit eligible patients. Therefore, most of the clinical trials of chemotherapy for biliary tract cancer consist of less than 50 patients. Owing to the lack of clinical trials with large patient numbers, few analyses of prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer who received chemotherapy have been conducted till date. In the current phase II studies, 85 patients who received the same regimen of chemotherapy were enrolled and the patient characteristics in the two studies were almost the same. Therefore, we tried to determine the prognostic factors with univariate and multivariate analyses. Although some limitations of these methods should be recognized, such as insufficient patient number to allow adequate statistical power to be obtained, four factors, namely, the PS, disease site, T-factor, and serum LDH were identified as independent prognostic factors; PS was the most important prognostic factor with a hazard ratio of 2.52 ($P = 0.001$).

It has been reported for the advanced stage of various cancers, including pancreatic cancer, that the survival differs significantly depending on the extent of disease, that

is, depending on whether the disease is locally advanced or metastatic. In the current study, the median OS of the patients with locally advanced cancer was longer than that of patients with metastatic disease (8.2 months vs. 5.8 months), although there was no statistically significant difference in survival between the two patient groups ($P = 0.18$). We believe that this could possibly be explained by the smaller number of patients with locally advanced disease ($n = 15$) compared to that with metastatic disease ($n = 70$).

Performance status is often mentioned as an important independent prognostic factor in various cancers such as pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma. The clinical practice guideline for the management of biliary tract cancer in Japan recommends that patients with a PS of two or more should not receive chemotherapy at the present time [29]. Since most clinical trials of chemotherapy for biliary tract cancer conducted till date have included patients with a PS of 2, the protocol of the current study also allowed the entry of patients with a PS of 2. However, only patients with a PS of 0 or 1 were actually enrolled. We investigated the prognostic factors to distinguish between PS 0 and 1, and found a statistically significant difference in survival between PS 0 and 1. The median OS in patients with a PS of 0 was 8.2 months and in patients with a PS of 1 was 4.3 months. Patients with a PS of 1 may be candidates for chemotherapy, but the survival is shorter than that in patients with a PS of 0.

The heterogeneity of biliary tract cancer is recognized to be one of the most important issues in considering prognosis of patients with biliary tract cancer. Regarding the primary site, the median OS in patients with gallbladder cancer was statistically significantly shorter than that in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma or ampullary cancer in the current study ($P = 0.014$). Some other trials showed this tendency [16, 20] but some did not [11, 12, 26]. The reason for this discrepancy is not clear but the small number of patients in each trial may be one of the reasons. In a retrospective analysis of a large number of patients ($n = 179$) [30], the median OS was 8.44 months for intrahepatic cholangiocarcinoma, 10.15 months for extrahepatic cholangiocarcinoma, and 6.50 months for gallbladder cancer. There was a statistically significant difference between extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer ($P = 0.029$). In the current study, a multivariate analysis in patients with unresectable biliary tract cancer who received the same regimen revealed that the site of disease was one of the significant prognostic factors. Therefore, PS and tumor site of gallbladder cancer or non-gallbladder cancer should be considered in randomized clinical trials for unresectable biliary tract cancer.

No standard chemotherapy for biliary tract cancer has yet been established till date. In Japan, recently, two registration phase II studies of a single agent, gemcitabine and S-1, have been reported [13, 26]. Gemcitabine achieved a better response rate, PFS, and OS compared with the UFT or UFD regimens. Furthermore, S-1 also seems active. Both gemcitabine and S-1 were well tolerated. Based on these results, gemcitabine and S-1 were approved for the treatment of biliary tract cancer in June 2006 and August 2007, respectively.

In conclusion, combination chemotherapy with UFT and doxorubicin (the UFD regimen) was well tolerated but showed minimum activity against advanced biliary tract cancer. Further studies of gemcitabine, S-1, and other cytotoxic or molecular targeted agents are expected to lead to the establishment of a standard chemotherapy for biliary tract cancer.

Acknowledgments This study was supported in part by Grants-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

References

1. Sobin LH, Wittekind CH (eds) (2002) TNM classification of malignant tumours. Liver, UICC, 6th edn. Wiley-Liss, New York, pp 82–83
2. National Cancer Center. Cancer statistics in Japan 2007. <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>. Accessed 10 March, 2008
3. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al (1996) Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7:593–600
4. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M (1998) The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 34:977–986
5. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG (1984) Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 54:965–969
6. Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, Lozano R, Markowitz A, Rajjman I et al (1996) Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alpha-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 14:2311–2315
7. Harvey JH, Smith FP, Schein PS (1984) 5-Fluorouracil, mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J Clin Oncol* 2:1245–1248
8. Ellis PA, Norman A, Hill A et al (1995) Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 31A:1594–1598
9. Morizane C, Okada S, Okusaka T, Ueno H, Saisho T (2003) Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. *Oncology* 64:475–476
10. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE et al (2005) Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 92:1650–1654
11. Penz M, Kornek GV, Raderer M et al (2001) Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 12:183–186

12. Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P et al (2004) Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 22:193–198
13. Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A et al (2006) Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57:647–653
14. Hsu C, Shen YC, Yang CH et al (2004) Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 90:1715–1719
15. Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR et al (2005) Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 103:111–118
16. Knox JJ, Hedley D, Oza A et al (2005) Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 23:2332–2338
17. Cho JY, Paik YH, Chang YS et al (2005) Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104:2753–2758
18. Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK et al (2004) A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 90:1516–1520
19. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C et al (2005) Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 16:279–281
20. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al (2004) Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 15:1339–1343
21. Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K et al (2002) Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 20:351–356
22. McWilliams RR, Foster NR, Quevedo FJ et al (2007) NCCTG phase I/II trial (N9943) of gemcitabine and pemetrexed in patients with biliary tract or gallbladder carcinoma: phase II results. *J Clin Oncol, Proc Am Soc Clin Oncol* 25:217s (abstr 4578)
23. Fujii S, Ikenaka K, Fukushima M, Shirasaka T (1978) Effect of uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 69:763–772
24. Pazdur R, Lassere Y, Diaz-Canton E, Bready B, Ho DH (1996) Phase I trials of uracil-tegafur (UFT) using 5 and 28 day administration schedules: demonstration of schedule-dependent toxicities. *Anticancer Drugs* 7:728–733
25. Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Yamao K, Nagase M, Ishii H et al (2006) Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36:552–556
26. Furuse J, Okusaka T, Boku N, Ohkawa S, Sawaki A, Masumoto T, Funakoshi A (2008) S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 62(5):849–855
27. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216
28. Eckel F, Schmid RM (2007) Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96:896–902
29. Furuse J, Takada T, Miyazaki M et al (2008) Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:55–62
30. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase M, Saisho H, Sato T (2007) A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37:843–851

これからの薬剤開発と臨床試験

京都大学大学院医学研究科薬剤疫学*

川上浩司

1. 世界が期待する医療開発とヘルスケア産業

人類の健康の維持、向上と疾病の治療は、世界的に重要なテーマと認識されている。2009年4月27日に行われた米国立科学アカデミーでのオバマ大統領の演説では、政府研究開発投資を対GDP比3%以上にすること、理系・科学人材の育成支援とならんで、米国立衛生研究所(NIH)の予算増加や癌研究への投資が発表された。米国のみならず、英国においても医薬品、医療機器の開発に対して政府や企業は多くの投資をしており、その成果が期待されているところである。また、治療分野のみならず、健康の維持、ヘルスケアという価値も益々重要視されている。しかしながら、日本の医薬品・医療機器産業においては、日本の誇るすぐれた基盤技術が、牽引産業として昇華できていないということが懸念されている。イノベーション・エコシステムの乖離とも呼ばれる現象である。これは、決して基礎医学研究や医療従事者の能力や努力が欠如しているためではない。規制や制度のあり方が旧態依然としており国際的なイノベーション戦略になじまないということ、また、政策・行政研究、システム研究といった横断的な研究、提言が医療分野で

は不足してきたことが原因と考えられる。これらが産業の観点からだけでなく、人類の健康増進のためにも不利益となっていることは言うまでもない。

2. 医薬品開発の仕組みと現状

医薬品開発にかかる安全性や有効性の評価は、前臨床研究、非臨床試験、臨床試験といった研究開発段階、さらに承認、市販(製造販売承認)後の臨床試験や安全性監視を通じて行われている。

市販前の医薬品の開発のためには、製造や物理化学的性状(規格)の設定にかかる Good Manufacturing Practices (GMP)、主として動物における安全性や有効性の評価(非臨床試験という)にかかる Good Laboratory Practices (GLP)、そして人体を対象とした臨床研究を実施するうえでの科学的、倫理的妥当性を担保するための Good Clinical Practices (GCP) といった国際標準の規制が存在している(図1)。イメージとしては、医薬品開発においては、GMPに則って試験物を準備し、GLPに則って非臨床試験を実施し、それらのデータをもとに臨床試験の計画(プロトコル)を作成し、行政当局の判断(臨床試験の認可)の後GCPに則って臨床試験を実施する、という流れである。臨床試験は、古典的には、試験物の安全

* 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町
E-mail kawakami.k@at5.ecs.kyoto-u.ac.jp

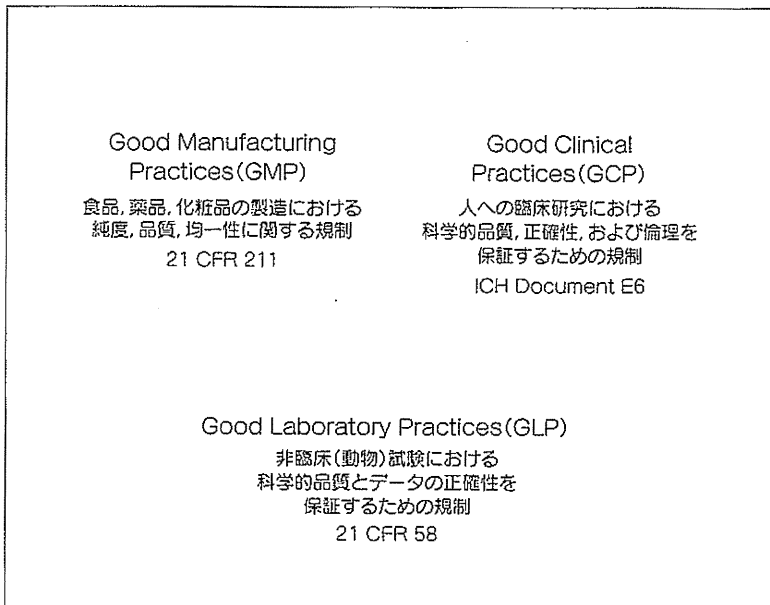


図1 医薬品の開発にかかる規制

性と忍容性、動態を評価するためのフェーズ1試験、安全性と有効性のプロファイルを評価するためのフェーズ2試験、複数の施設で同一のプロトコルに基づいて既存医薬品(あるいは偽薬)との比較を行うフェーズ3臨床試験によって構成される。なお、GCPはヘルシンキ宣言に則って臨床研究を実施するための規範だが、日本と諸外国とでは医薬品開発上の行政的位置づけは異なっている。

医薬品は開発された国々で独自に用いられるものではなく、各国で国際的に使用されるため、特に先進国(米国、欧州連合、日本)においては、各規制当局における医薬品の承認審査のためのデータ受入れの考え方、枠組みを決める組織として、医薬品規制調和国際会議(ICH; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)が機能している。ICHが作成するガイダンスは、大きく分けて、品質(Q項; Quality)、安全性(S項; Safety)、および有効性(E項; Efficacy)からなる。日本ではICHガイドラインは厚生労働省

の省令として発出されている。

米国では、臨床試験のフェーズ1、フェーズ2、フェーズ3という各段階のなかで、開発候補製剤の製造にかかる部分(米国ではcGMPと呼称する)に関しても臨床開発におけるステップに応じて向上していくことを認めるようになりつつある。すなわち、開発候補製剤の規格や製造に関する審査であるchemistry, manufacturing, and control (CMC) 審査も、フェーズ1に対するcGMPは被験者の安全性を担保するために最低限の科学的妥当性をどのように評価するのかということに力点を置く、というFDA審査当局の考え方が、いわゆるフェーズ1 cGMPガイダンスとして発表された¹⁾。新規のバイオテクノロジー製剤のようにまだ完全に規格化や製造工程が確立できないような開発候補製剤の場合、当初は完全なGMPで製造するということは無理であっても、フェーズ3、承認申請にむけて完全なGMPを準備する、また、規格も最終的にはしっかりしたものを求めていくことになる。このように、たとえば臨床試験の入り口の部分に際して、米国では医薬品開発の時代の変革に柔軟

表1 人体への初回投与以前に必要な非臨床試験

薬理	薬物動態	毒性
薬効薬理試験	薬物動態試験	単回投与毒性試験*
安全性薬理コアバッテリー試験*	トキシコキネティクス*	反復投与毒性試験*
		遺伝毒性試験*

* Good Laboratory Practices (GLP) の遵守が必要な試験

に対応していこうという努力がなされているわけである。

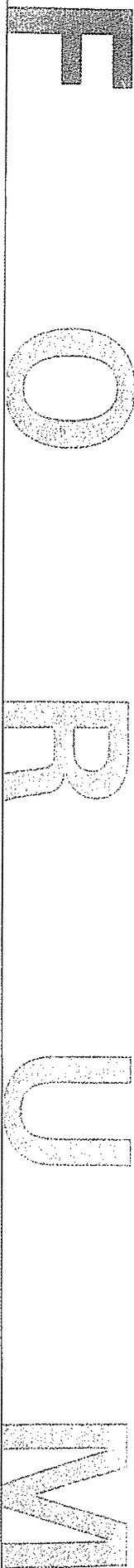
さて、試験物が投与された時に生体内でどのような分布、機序で効果を発揮するのか、かつ障害を引き起こすことなく安全に投与しうるか、またどのような副作用が生じるかを明らかにする必要がある。これらについて、人体に投与して調べる臨床試験に対し、細胞系や動物を用いて調べる試験は非臨床試験と呼ばれる。非臨床試験は大別して表1のような3種に分類される²⁾。特に安全性薬理や毒性にかかる部分は重要であるため、大学など研究機関ではなく、GLP認証を受けている施設で実施する必要がある。また、開発対象である医薬品の候補物質の性状、期待される効果や有害作用によって、実際に実施される試験の種類組み合わせは異なる。非臨床試験には、臨床試験を開始するにあたって、人体への投与が行われる以前に実施される必要があるもの、人体への投与が開始された後に、臨床試験の規模や投与期間が長くなるなど開発段階に応じ追加で実施されるものがある³⁾。なお、バイオテクノロジー応用医薬品(生物製剤)では、その多様な構造や種特異性、多面的な生物活性を発現する可能性から、従来の毒性試験が適切でない場合がある。そのため、別途、バイオテクノロ

ジー応用医薬品の非臨床における安全性評価に関するガイドラインが定められている⁴⁾。

3. 21世紀の薬剤開発

20世紀末になると、分子生物学の進歩により、遺伝子組み換え、培養技術を駆使した遺伝子や人工タンパクの産生が可能となった。また、ヒューマングenomプロジェクトの完了によって、人の臓器や体内の調節に関連した遺伝子が明らかになった。そこで、疾患に対応した遺伝子検索が可能となり、特定の遺伝子やタンパクを標的とした医薬品、すなわち分子標的医薬や抗体医薬(新世代の生物製剤)といった新世代の医薬品が創出されるようになった。この10年間で、癌治療の分野においては、抗体医薬は実に全世界の抗癌剤の売り上げの半分を占めるようにまでに成長している。ただし、抗体医薬はコストが高価なため、世界的な医療費抑制の要請と代替法の探索から、今後は市場が減少していくことが予想されている。そこで、いわゆる「ポスト抗体医薬」をどのような剤形の医薬品(あるいは生物製剤)が引き継いで、医療現場で標準的に使用されるようになるかが今後の医薬品開発の鍵となっていくであろう。

その一方で、1990年代末から、新規



有効成分が臨床試験を経て承認される確率は1万分の1ぐらいまで下がっているといわれる。1980年代半ばには米国でフェーズ1に入ったもののうちフェーズ3を終了して承認申請に入るものは20～30%であったが、現在は年間1,000本FDAに申請される臨床試験のなかで、フェーズ3を終了する画期的な新規有効成分は一桁である。このように、医薬品開発のチャンスは非常に低くなっているのである。

では、なぜ医薬品開発が困難になってきたのだろうか。治療に資する低分子化合物はもう出尽くした、という意見もあるが、上述のようなバイオテクノロジー技術の革新にともなって、新しい製剤の安全性と有効性の評価(レギュラトリーサイエンス)はまだ発展途上であるという側面があることも否めない。すなわち、タンパク製剤、核酸医薬、抗体医薬、遺伝子治療、細胞治療、組織工学利用製品といった多様な剤形について、前臨床研究段階、動物を対象として行われる安全性薬理試験などの非臨床試験、そして人を対象とした臨床試験、承認後の市販後臨床試験や市販後安全性監視と、各段階で新しい評価方法を考案、妥当性の確認をしていく必要があり、そのハードルの高さや方法論が確立していないという点も、現在の医薬

品開発を困難にしている一因であると考えられることができる⁵⁾。

4. 臨床試験の制度の問題点と今後

米国においては、FDAが医薬品行政の拠りどころとするInvestigational New Drug (IND)制度においては、未承認薬および生物製剤を用いた臨床試験を行う際には、その申請元(スポンサー)が大学、研究機関、バイオベンチャー、製薬企業といった形態にかかわらず、FDAに全例申請をし、科学的審査と臨床試験開始の認可を受ける必要がある。臨床試験の開始が許可されてフェーズ1, 2, 3と進行し、最終的に承認申請が行われる段階に至るまで、行政側はスポンサー側に対して行政側の科学者として積極的にアドバイスを行い、両者が二人三脚で医薬品開発を行っているという特徴があるといえよう。

現在、日本では、原則として薬事法の規定内での「治験」(基本的に企業が主体)という枠組みで人を対象とした臨床試験を行う場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、医薬品機構)での審査・認可を経ることになっている。数年前の薬事法改正で、企業のみならず大学病院などの医療機関が医師主導型治験として医薬品機構に届出と審査を求められるようになった。しかしながら、未承

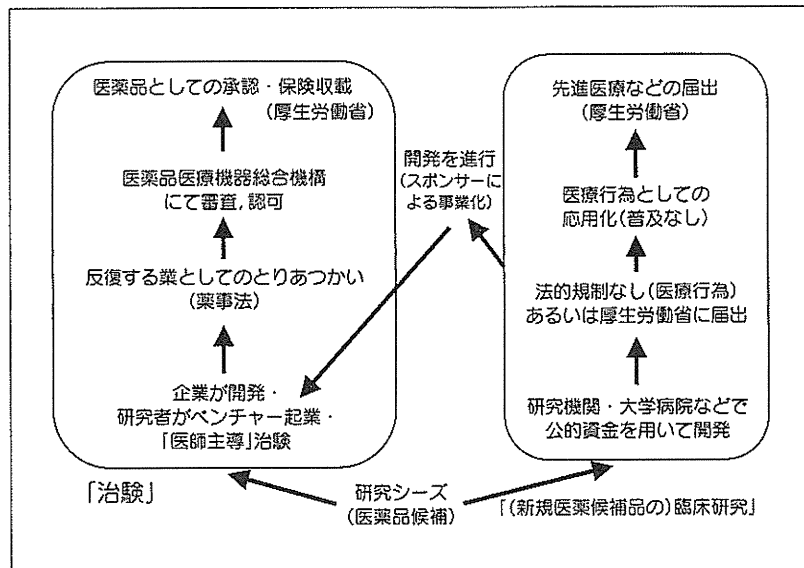


図2 我が国における臨床試験制度の現状

認の新規有効成分であっても、薬事法外の医療行為として大学などが「臨床研究」として実施する場合には、遺伝子・細胞治療品目以外は行政への届出や審査は受けない(図2)。医薬品機構での審査・認可を受けて開発を進める場合は、臨床試験(治験)が終了し、厚生労働省からの承認が得られると、最終的には薬価収載となり、国内の医療機関での当該医薬品の使用が可能となる。一方、「臨床研究」として、治験ではなく開発を行った場合のゴールは、先進医療のように当該医療施設だけで国からの医療費が受けられるというものになる(特定療養費制度)。動物や人由来の組織や細胞、遺伝子を用いて製造されるバイオテクノロジー由来製品(生物製剤)においては、通常の治験届による医薬品機構での審査に入る前に、製品そのものの準備過程や製造についての安全性に関する審査、すなわち医薬品における物質としての理化学試験、規格や製造に関する部分での医薬品機構への申請と審査が安全性の「確認申請」として義務づけられている。

以上により、治験と臨床研究という2つの道筋の存在により、日本の臨床試験に

は5つの特徴があるといえよう^{5~7)}。

①特に大学の研究者には、臨床試験の実施に際して手続きに混乱がみられる。つまり、大学の研究成果をどのように臨床応用化していけばよいのかという理解に乏しい。また、治験と臨床研究の差異についても、十分に理解していない研究者が多い。これは、医学部を含めた理系学部において、臨床試験や各種関連法規制などをあまり教育してこなかったことも原因と考えられる。

②現在の法規制においては、新規有効成分を用いた臨床研究の実施にあたっては、治験と異なりGCPの遵守が義務づけられていない。患者の立場からは、治験であろうと臨床研究であろうと未承認の新規有効成分を投与されることには変わりないのに、GCP遵守による被験者の保護には差があるのは不自然である。さらに、新規有効成分を用いた臨床研究の実施にあたっては、保険診療と臨床研究とのいわゆる混合診療は認められていない。そのため、医療機関や患者の負担が増大している。

③現在の仕組みにおいては、医薬品機構の審査事例が蓄積しない。医薬品機構

は企業から提出される治験のみを中心に審査する。まだ萌芽的な研究シーズの段階で実施される臨床試験は、大学などの研究機関が公的研究費を獲得することにより実施される。ところが、医薬品機構はこういった先端的な臨床研究の審査を行っていないため、開発の歴史や評価の過程を理解しにくく、審査事例が蓄積しない。そのためにさまざまな新規のチャレンジの審査の経験を積むことができず、企業からの治験という開発段階となってから提出された審査が遅れてしまうこともあるようである。現状の医薬品機構の人的リソースは米国FDAに比べて10分の1以下であり、更なる人員強化と、大学や企業からの医師を含む有識者人材の受け入れ、さらに法的執行力の強化、すなわち独立行政法人ではなく政府省庁(内局)としての対応も必要であると考えられる。

④医薬品機構は企業から提出される治験のみを中心に審査するが、大学など研究機関やその他の医療施設で行われている新規医薬候補品を用いた臨床研究と合わせて一元的に対応していないため、日本においては臨床試験の国内データベースが完備されていない。最近、国内でも臨床研究の登録センターが整備されつつあるが、そもそも、データベースがFDAのような中央行政機関による一括管理をさ

れていないので、臨床試験の進捗状況や臨床研究の科学的レベルの掌握がなされていない。

⑤臨床研究で新規医薬候補品の臨床試験を実施しても、通常その臨床データは国内外の行政当局からはGCPに則る科学的データとはみなされず、以後開発の進行のためにはその後で治験を実施し直さなければならない。そのため、一元化された治験として臨床試験を行う場合と比較して臨床試験のスタートから終了までに時間がかかり、特許の取得から実用化後の商業年数が必然的に減少してしまう。大学などの研究機関で研究された成果の応用化を、臨床研究ののちに製薬企業が開発を継承するインセンティブも失われてしまう。

上述のように、臨床研究と治験の2つの臨床試験をめぐる行政対応と手続きは複雑であり、臨床応用という共通課題を促進するためには、今後我が国の認可行政において医薬品機構の抜本的なあり方の見直しと強化、あるいは医薬品医療機器庁(仮)の設立などを含んだ改革が必要であると思われる。すなわち、新規医薬候補品を用いた臨床研究と治験という区別をなくし、臨床試験を一本化し、医薬品機構にて全面的な科学的審査と開発の支援を企業のみならず大学などアカデミア

に対しても行うような人員や制度の強化が必要と思われる。

5. 医薬品の安全性の評価と薬剤疫学

薬剤疫学という学問は、臨床疫学と臨床薬学にまたがる新しい分野として1980年代に米国で確立した新しい学問である。その研究領域は、医薬品市販後の安全性監視(ファーマコビジランス)、医薬品の効果や副作用に関するアウトカムリサーチ、医薬品の経済性研究、医薬品の安全性評価のためのレギュラトリーサイエンス、医薬品行政の関連法規・ガイドラインの策定に関わる研究と幅広い。我が国においては、これらすべての領域にわたって層の厚い研究者と理解者がいるというわけではなく、まだまだ裾野の拡大と更なる分野の振興が望まれるところである⁸⁾。

古典的な薬剤疫学の研究領域としては、いわゆるフェーズ4といわれるような市販後の安全性監視(ファーマコビジランス)、市販後臨床試験(Post Marketing Surveillance)に代表される、医薬品の適正使用調査や疫学研究が中心的である。フェーズ1, 2, 3といった市販前の臨床試験段階では、介入研究として対象患者を限定した環境の中で試験が実施される。そのため、実際に医療の現場で多様な合

併症や年齢などのバックグラウンドを有する患者に処方された際の反応性(リアルワールドの事象)を予想できない。これが市販前臨床試験の限界と考えられている。実際の医療の現場で薬剤が使用された際の超個人的な副作用や慢性の薬剤反応をきちんと理解するためには、介入研究ではなく、多くの患者を対象とした観察研究を行うことが重要となるのである。現在では、大規模な観察研究を行うための薬剤の反応性の検出(シグナル検出とも呼ばれる)や電子カルテなどによるデータベースの完備などが薬剤疫学の推進のための重要な要因であると考えられている。

6. おわりに: これからの医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスの重要性

本稿では、転換期を迎えている医薬品開発の現状と、安全性・有効性の評価の多様性を解説した。レギュラトリーサイエンスとは、医薬品、食品、環境物質など、人体などに影響がある物質の適正かつ安全な使用のために、その基準値、安全性・有効性の評価、対応、上位では行政施策やシステムのあり方について、実験室での研究(ウェット研究)や社会学的研究・疫学研究(ドライ研究)、臨床研究を通じて検討していく分野である。臨床の現

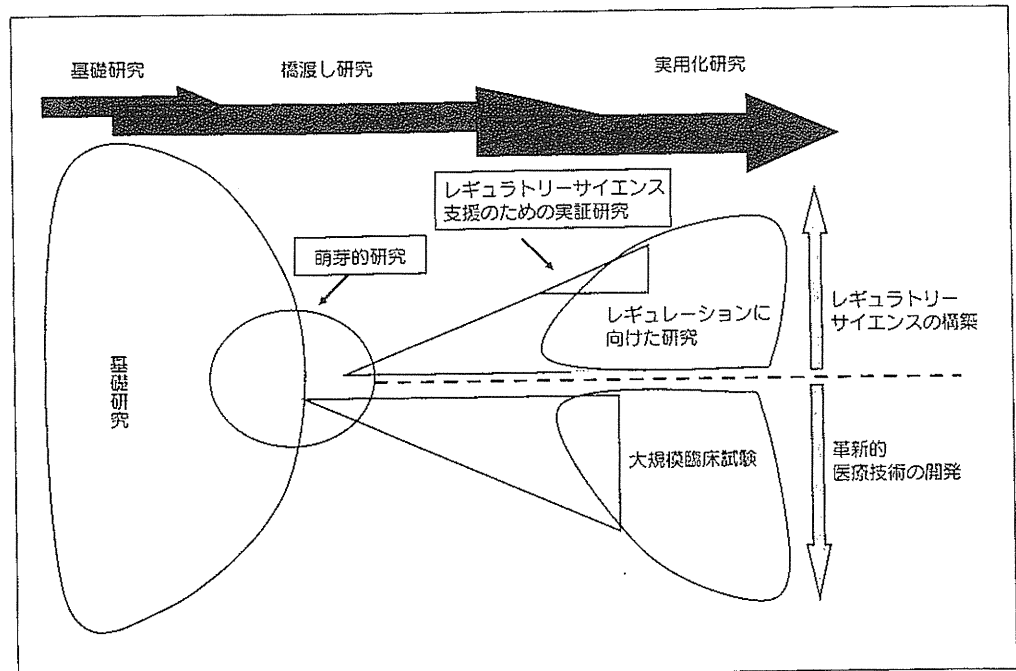


図3 研究開発とレギュラトリーサイエンス

場で用いられる治療用品は、古典的な医薬品、低分子化合物に限らず生物製剤（バイオテクノロジー製剤）、医療機器と多様であり、それぞれの特徴を考えた開発手法、前臨床研究、臨床試験、市販後調査の方法が存在する。したがって、医薬品や周辺分野のレギュラトリーサイエンスに関しては、今後は研究開発から承認後の実際の臨床の現場での使用に至るまでの各段階において手当てがなされていくべきである（図3）。また、行政施策や社会に対してきちんと正確な知見を情報発信していくことも重要である。

さて、レギュラトリーサイエンスというと、和訳直訳すると「規制科学」と訳されることから、規制をしてイノベーションの確度を落としてしまうような印象を与えることもあるが、これはまったくの誤りである。たとえば、再生医療などに用いられる新規性の高い細胞を医療応用化する場合、その細胞が本当に目的臓器を形成するのか、癌化しないのか、感染症のリスクはどうなっていくのかといった懸念事項をクリア

しない限り、規制当局からの承認を受けることはできない。そのため、研究開発の各段階において、同じ時間軸でその評価系も構築し、動物実験や臨床試験データから安全性の情報を取得していく、またその科学的結果を行政・規制のガイドラインへと反映し、承認を迅速化していくという考え方は、国際的にも推進されているところである。

我が国においても、レギュラトリーサイエンスの真の重要性を理解し、この領域を産官学ともに推進していかない限りは、せっかく日本発の優れた研究があっても、応用化の出口部分で時間をとられてしまつて国際競争に敗北してしまうことになる。特に日本の場合、ライフサイエンス分野では、Investigational New Drug (IND) のシステムの導入、体制の改革も含めて早急に推進する必要がある。

参 考 文 献

- 1) Food and Drug Administration "Guidance for industry: INDs-approaches to complying with cGMP during Phase I (draft)", January, 2006.
- 2) 新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について (2001年6月21日医薬審発第899号)。
- 3) 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン: ICH-M3 (R1) (1998年11月13日付医薬審第1019号及び2000年12月27日付医薬審第1831号)。
- 4) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について: ICH-S6 (2000年2月22日付医薬審第326号)。
- 5) 川上浩司. 医薬品の研究開発と安全性評価の今後. *ファルマシア* 2007; 43: 1195-200.
- 6) Kawakami K, Yamane H. Clinical research in Japan: ways to alleviate unnecessary regulatory burdens. *RCEIIS* 2007; 1: 57-61.
- 7) Kawakami K, Puri RK. Regulatory expectation during product development for tumor vaccines. *Dev Biol* 2004; 116: 53-9.
- 8) 川上浩司監修. 京都大学薬剤疫学第2回シンポジウム: 新しい創薬を支援する薬剤疫学の役割. *臨床評価* 2007; 34: 435-537.

著者略歴



かわかみ・こうじ

筑波大学医学専門学群卒業(医師免許), 横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部外科学修了(医学博士)。米国連邦政府食品医薬品庁(FDA)生物製剤評価研究センター(CBER)にて細胞遺伝子治療部 臨床試験(IND)審査官, 研究官を歴任し, 米国内で大学, 研究施設, 企業からFDAに提出された遺伝子・細胞治療, 癌ワクチンなどに関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。東京大学大学院医学系研究科 客員助教授を経て, 2006年より現職。現在, 独立行政法人 科学技術振興機構・研究開発戦略センター 臨床医学副統括などを兼務。著書に *Cytotoxins and Immunotoxins for Cancer Therapy: Clinical Applications.* (CRC Press, FL, USA) など。

フォーラム

自主臨床試験に参加した被験者を対象とした
CRCの貢献に関する質問票調査

三浦和美^{*1} 八田太一^{*2} 村山敏典^{*1,*2} 秋山治彦^{*3}
後藤公志^{*3} 赤水尚史^{*4} 中村孝志^{*3} 横出正之^{*1,*2}

1. はじめに

医療の質を評価する指標の1つとして患者の視点に立った満足度が重視されるようになった^{1,2)}。この評価手法は企業主導で行われる新規医薬品や医療機器の開発に関わる臨床試験(以下、治験とする)における被験者の満足度調査にも用いられている^{3~7)}。近年、臨床試験の質を担保するとともに被験者の満足度を高める観点から治験コーディネーター(CRC)⁸⁾育成が行われ、今やCRCは臨床試験に不可欠な存在となりつつある。治験におけるCRCの有用性は医師および患者を対象とした調査で好意的な評価が得られている^{8~10)}。

京都大学では2001年に医学部附属病院探索医療センターが発足し、企業主導の治験以外の自主臨床試験においてもCRCが配置され、試験の支援を実施してきた実績がある。そこで、本研究では、自主臨床試験において被験者が試験への参加とCRCの自主臨床支援活動をどのように評価しているか、とくに該当臨床試験参加の動機付けのうえでCRCがどのような関与をしているかを明らかにすることを目的として、当センターで実施した整形外科疾患に対する自主臨床試験¹¹⁾の被験者に対して質問票調査法により調査を行ったので報告する。

2. 対象

質問票の対象者は2005年4月から2007年8月までに当センターで行った整形外科領域の第Ⅱ相ランダム化プラセボ対照比較臨床試験¹¹⁾に参加した32名〔平均年齢：61歳(44~80歳)、男女比：男性7名、女性25名〕であった。治療対象疾患は、変形性股関節症で、

治療内容は人工股関節置換術であった。今回の臨床試験では担当医師が病気についての説明や臨床試験の目的や意義などを試験に参加する患者に説明した後に、CRCが別室で臨床試験の詳細なスケジュールや経費、入院生活等やその他の患者の疑問に対して40~60分程度対面形式で説明を行った。CRCによる臨床試験支援についての患者評価は該当試験期間の終了後に郵送による質問票(無記名、選択・記述式、A3両面印刷)で実施した。

3. 方法

【質問票】

質問票の調査項目はTableに示すように試験参加の理由、CRCへの満足度、被験者がCRCに求めるものなど幅広く設定され、CRCの臨床試験への貢献内容を多面的に調査できるよう計画された。調査項目に対しては原則として5段階評価での回答を求めた。ただし、2問(質問4と8)では、7項目の選択肢を提示し被験者に上位3つの理由を選択させ、1位を3点、2位を2点、3位を1点と換算し集計を行った。開封の際には、封筒の消印などから被験者の特定が可能となる恐れがあるため、開封は研究者以外の第三者が行い質問票のみを集計者が受け取りデータを解析した。また、質問票の最後の設問では自由記載で被験者の意見を求めた。なお、この調査は「臨床研究に関する疫学指針」を遵守し、研究実施機関の医学研究科長と学内倫理委員会の承認を得たうえで行った。

【データ解析方法】

自由記載欄を除く各質問項目に対し、明らかに虚偽

註) CRCの呼称について：平成9年度「新GCP普及定着総合研究」により治験実施のための専任スタッフとして「治験コーディネーター」という呼称で発足。平成18年度「新たな治験活性化5カ年計画」では臨床研究の領域で広く活躍できるように「臨床研究コーディネーター」という呼称の変更を促進しており、当センターでもこの呼称を採用している。

Key words : clinical trial questionnaire, clinical research coordinator (CRC), informed consent (IC)

*1 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 *2 京都大学大学院医学研究科臨床創成医学分野 *3 京都大学医学部附属病院整形外科 *4 京都大学医学部附属病院探索医療センターグレリン医療応用プロジェクト

別刷請求先：村山敏典 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 (投稿受付 2009年6月18日, 第2稿受付 2009年7月16日, 第3稿受付 2009年7月28日, 掲載決定 2009年7月30日)

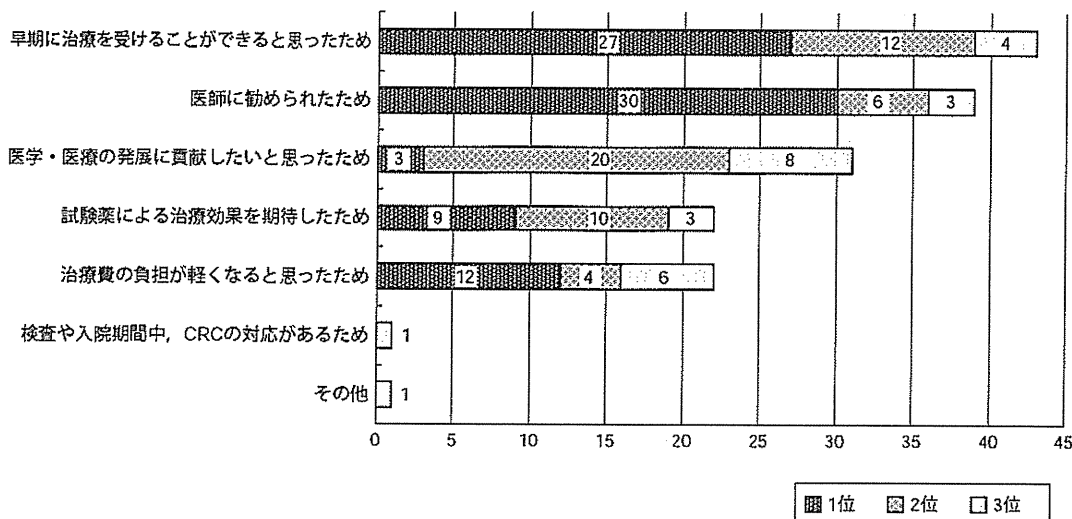


Fig. 1 臨床試験の説明を受けた後参加を決断した上位3つの理由(質問4)についての集計結果
棒グラフで表示された総合点は、1, 2および3位の選択をそれぞれ3, 2, 1点として総合点を計算した。

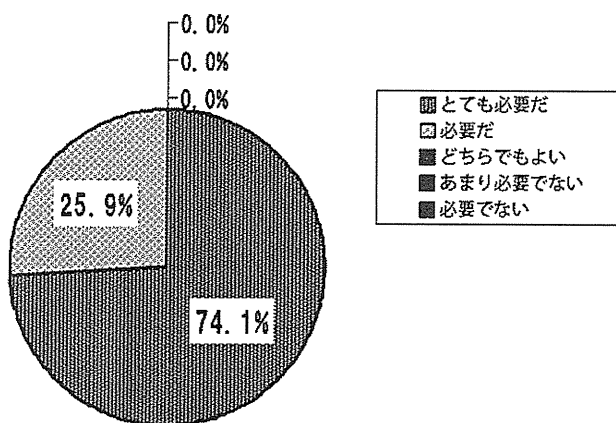


Fig. 2 臨床試験における臨床研究コーディネーター(CRC)の必要性に関する回答(質問7)の集計結果

も「とても満足した」59.3%、「満足した」40.7%と全員が満足だと回答した(質問6)。臨床試験におけるCRCの必要性について(質問7)は、「とても必要だ」74.1%、「必要だ」25.9%と全員が必要性を認識していた(Fig. 2)。臨床試験を受けるうえでCRCに求めるものについて(質問8)は、「試験の内容や入院について気軽に聞くことができる」「先生や看護師さんのパイプ役になってくれる」「医療・保険について豊富な知識がある」「検査などに同行してくれる」「試験の内容、それ以外に不安に思うことを話せる」「試験薬について詳しく知っている」の順で回答が多かった(Fig. 3)。

割り付け内容の開示を期待する被験者は67%、期待しない患者は30%であった(質問9)。試験参加への満足度については、「とてもそう思う」の回答が41%、

「そう思う」が59%であり全員の被験者が好意的な評価であった(質問10)。

質問票の自由記載欄の記述を原文のまま引用すると、「試験終了後、体調が悪くなったり、なにかあると臨床試験に参加したせいではないかと不安になることがある」、「臨床試験というイメージがあり最初は抵抗がありました」、「実家の母から、病院の実験台になってもしものことがあったら……と最後まで反対された」、「他の患者さんから試験について聞かれたときに返答に困った」、「CRCが居ることなど、入院などの費用のことや保険の手続きに関することなど、病棟スタッフに聞きづらいことが聞いてよかった」、「試験に参加したことで、日本の医療の役に立てたことも良かった」、「CRCや試験担当医師から、試験のスケジュールや次の日の検査のことを詳しく教えてもらったのが良かった」、「毎日様子を聞きに来てもらったので、なにか話したいことがある時にすぐに話すことができ安心できた」、といった通常の質問票では得ることが困難な患者の内的体験を知ることができた。

5. 考 察

本研究では自主臨床試験に参加した被験者に対する質問票調査から、臨床試験に参加した被験者のCRCに対する評価を質問票形式と自由記載によるナラティブな視点で評価することができた。結果から臨床試験を支援するCRCの周知度は低い(4%)ことが確認された。そのため、試験参加の動機として「検査や入院期間中にCRCの対応があること」を選択したのは患

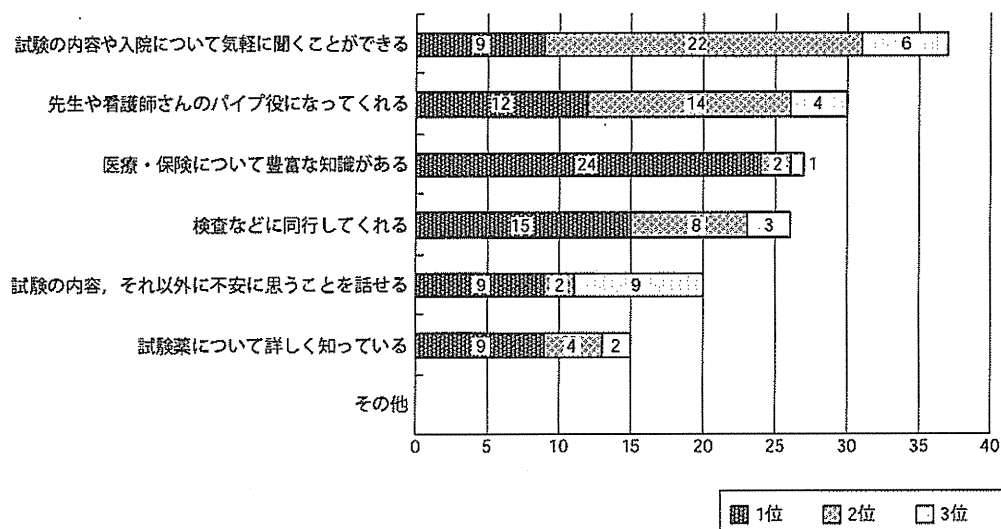


Fig. 3 臨床試験を受ける上で臨床研究コーディネーター (CRC) に求める項目 (質問 8) に関する集計結果
棒グラフで表示された総合点は, 1, 2 および 3 位の選択をそれぞれ 3, 2, 1 点として総合点を計算した。

者 1 名でかつ選択順位は第 3 位であった。しかし、臨床試験に参加した患者の事後調査では、CRC の業務内容は高い評価を得ていた。この理由は、質問票の個別項目の回答を総合して勘案すると、今回の臨床試験では医師の説明の後に 40~60 分と十分な時間をかけて CRC が患者と面談したため、被験者は事前の医師による説明では理解できなかった事項や医師には率直に聞きにくかった金銭的負担の問題や医療保険上の疑問、さらに臨床試験に関する精神的不安などについても納得できるコミュニケーションが得られたためと考えられる。また、CRC が検査に同行したり、入院中に病室を毎日訪問し面談を行うことで被験者の要望に応えたり不安を解消したことにも好印象を持っていた。以上の結果から、CRC の有用性の高さは試験参加への満足度にもつながっていることが考えられた。今後は CRC の認知度をより高め、被験者に対してどのような支援ができるのかを院内だけでなく地域、社会全体に広めていく必要があると考える。

今回の調査では、臨床試験参加の動機として「早期に治療を受けることができる」ことを 27 名中 9 名の患者が第 1 位に選択していた (Fig. 1)。これは、本試験の治療対象疾患が整形外科疾患で手術的介入が必要であったことが関係していると推測した。試験参加者に対しては専用の手術予定枠があらかじめ確保されていたため、試験の参加者は他の患者よりも手術待機期間が短いという利点があった。

患者全員から試験への参加についての満足度について「よかった」以上の評価が得られた。この理由は、

当該試験が実施された診療科の該当疾患の手術適応者が多く、手術の待機時間が長かったため試験への参加が早期治療のインセンティブとなったことと、試験に使用された薬物の予測可能な副作用発現頻度が低かったことが関係しているものと解釈された。

本調査では、ランダム化試験に参加した患者に対して治療内容の割り付け内容の開示の有無についても回答を得たが、割り付け内容の開示を希望しない参加者は 30% と想定していたよりも多かった。ただし、この結果は当該臨床試験が高齢者を対象に含めた試験であったためとも考えられ、若年者のような別の集団を対象にした場合では異なる可能性も考えられる。今後、異なる集団での検討が期待される。なお、当該臨床試験の実施計画では、割り付け内容の開示を行う予定であったが、本調査票研究の結果を受けてキーオープン後に結果のお知らせの要・不要を再度記名ハガキにて確認し、希望者に割り付け結果を送付した。

自由記載アンケートには被験者の現在の日常生活の様子、今後の大学病院での臨床試験の発展を望む声、医師・看護師・CRC への感謝の気持ちを述べる記載があった。初めて外来で医師から試験への参加を勧められた際の不安な気持ち、その後の家族の反対、副作用に対する不安などが率直に記されていた。これらは従来臨床試験で調査されることの少ない、いわば患者のナラティブな情報であり、患者を擁護する立場にある CRC に対しては貴重な内容であった。とくに、被験者の臨床試験参加により生じる被験者の家族に不安や悩みを知ることは重要であると考えた。今後は、医

学・医療の発展に貢献したいという被験者の思いに応えるべく、CRCは試験終了後の被験者フォローアップ、コミュニケーション力の向上などを充実させるだけでなく臨床試験の正しい理解や被験者の家族の不安を軽減するために臨床試験自体の社会的啓蒙活動も実施して行くべきと考えた。

本研究は従来知られることの少なかった臨床試験に参加した被験者のナラティブな情報に基づく試験評価を知るうえで意義が深かった。ただし、今回の調査は単一の整形外科領域の自主臨床試験に参加した比較的少数の被験者を対象にした調査であったので、この結果を一般化するには更なる研究が必要であると考ええる。

謝辞

今回の調査にご協力いただいた被験者の皆様、当院整形外科の先生方に感謝いたします。

文 献

1) 前田泉, 徳田茂二. 患者満足度 コミュニケーションと受療行動のダイナミズム. 日本評論社, 2003.
 2) Nielsen DM, Gill K, Ricketts DM. Satisfaction levels in orthopaedic out-patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005; 87: 106-8.
 3) 厚生科学研究 (平成6年~8年度) 適正な治験の実施方法に関する

る研究班 (班長 中野重行). 日本の治験におけるインフォームド・コンセントの実態. *薬理と治療.* 1997; 25 (9) 2223-47.
 4) 安藤幸子, 安藤祥子, 加藤経子. 治験説明に対する被験者の理解度. *日本看護研究会雑誌.* 2003; 26(4): 99-108.
 5) 浅田律子, 野田慶太, 崎山悦子, 森田悦子, 佐藤知子, 西尾美登里ほか. 治験参加者の意識調査: 同意説明の理解度と心配・不安事項の関連. *福岡大学医学紀要.* 2006; 33(1): 25-9.
 6) Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent: a new measure of understanding among research subjects. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(2): 139-47.
 7) Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA.* 2004; 292(13): 1593-601.
 8) 田中理佳, 小川聡, 飯塚祐子, 大村美香, 早勢伸正, 大槻伸子ほか. 治験同意取得のプロセスにおける看護職治験コーディネーターの有用性—アンケートによる治験参加決定要因の分析—. *看護技術.* 2002; 48(7): 856-60.
 9) 寺田淳, 梶山正代, 中谷祥子, 柏熊留里子, 手塚薫, 安田祐子ほか. 治験コーディネーターに対する治験担当医師および被験者の意識調査—聖マリアンナ医科大学病院において—. *臨床薬理.* 2002; 33(5): 219-26.
 10) 辻敏和, 若杉陽子, 金谷明子, 山崎雅代, 西田朋子, 菊武恵子ほか. 九州大学病院における臨床試験とCRC業務に関する医師を対象としたアンケート調査. *医療薬学.* 2006; 32 (2) 164-73.
 11) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Murayama T, Sumi E, Teramukai S, et al. Effects of ghrelin treatment on patients undergoing total hip replacement for osteoarthritis: different outcomes from studies in patients with cardiac and pulmonary cachexia. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56 (12): 2363-5.

FORUM

Survey of Participants' Satisfaction with an Investigator-initiated Clinical Trial and Their Appraisal of Clinical Research Coordinators

Kazumi MIURA*¹ Taichi HATTA*¹ Toshinori MURAYAMA*¹ Haruhiko AKIYAMA*²
 Koji GOTO*² Takashi AKAMIZU*¹ Takashi NAKAMURA*² and Masayuki YOKODE*¹

*¹ Department of Clinical Innovative Medicine, Translational Research Center, Kyoto University Hospital
 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

*² Department of Orthopaedic Surgery, Kyoto University Hospital

*³ Ghrelin Research Project, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

Background : While many previous studies have examined the satisfaction of participants in clinical trials sponsored by pharmaceutical companies for the development of new drugs, few studies of subject satisfaction have been conducted on investigator-initiated clinical trials. The present study surveyed the participants' satisfaction with an investigator-initiated clinical trial and their appraisal of clinical research coordinators (CRCs).

Methods : A questionnaire was sent by post to 32 middle-aged patients who participated in a phase II trial related to an orthopaedic disease. The questionnaire consisted of a total of 16 items. The participants were asked to fill out the questionnaires anonymously and return them by post.

Results : The response rate of the questionnaire was 91%. The contribution of CRCs to the trial was highly rated and they were considered indispensable to the clinical trial. Particularly, CRC's knowledge about the healthcare and insurance systems was given a high score, and their assistance at medical examinations during the trial was also highly rated.

Conclusion : The present study revealed the needs and potential contribution of CRCs in an investigator-initiated clinical trial for an orthopedic disease. Further studies are required to determine whether the results obtained from the present study can be generalized to clinical trials in other clinical areas.

Key words : clinical trial, questionnaire, clinical research coordinator (CRC), informed consent (IC)

(抄録) 第 29 回 日本臨床薬理学会年会 2008 年 12 月 4~6 日 東京
シンポジウム 6: CRC 研修のあり方: 導入研修から advanced 研修まで

2. CRC の専門性アップに必要な研修とトレーニング: 臨床試験データマネジメント

新 美 三由紀*

1. はじめに

わが国に CRC (Clinical Research Coordinator) が誕生して 10 年になる。多くの研修会が開催され、認定 CRC も増えた。欧米と同様に、1~2 年で CRC を辞めていく人も多い一方で、CRC の専門性をさらに高めたり、モニターやデータマネージャ (Data Manager: DM) 等の臨床試験専門職 (Clinical Research Professional: CRP) としての可能性を広げキャリアアップする人も増えている。

今回、CRC の advanced 研修を考えるにあたり、CRC 業務の 1 つである臨床試験データマネジメント (Clinical Data Management: CDM) に焦点を当て、医療機関側の CDM における専門性を高める場合に必要となる技術、知識、経験と、CRC キャリアパスの分化としての DM のキャリアアップについて述べる。

2. CRC の advanced 研修を考えるにあたって

近年、職業的前進の明示的な道筋をつける装置として、キャリアラダー戦略を基本としたキャリアラダー・プログラムが全米各地で立ち上がっている。Fig. 1 のように、ネオリベリズムの市場社会化が進行して貧困と格差が広がり、職業構造がピラミッド型からガビヨウ型に変化した。中間レベルの職が少なく上昇移動が困難になった。中間部分の職とそこに至る職である中間スキル層を再創出する、上昇移動が可能なキャリアのハシゴ (ラダー) をかけようという試みが、「キャリアラダー戦略」である¹⁾。

筒井ら¹⁾は、キャリアラダー戦略は看護・介護職等、「中間スキル層の厚みがあることに合理性がある業種・職種においてこそ、とる意味がある」と述べており、Fitzgerald¹⁾も最も適用しやすい職種として医療職を挙げている。CRC は国家免許ではないが獲得スキ

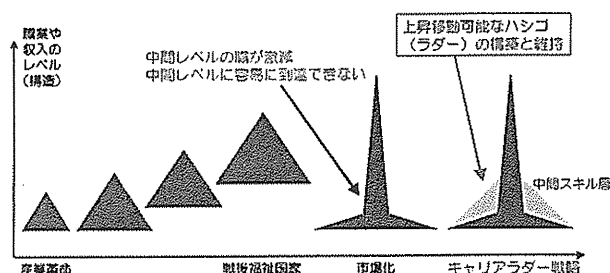


Fig. 1 職業・収入階層の構造変化とキャリアラダー戦略についての概念図¹⁾

ルの証明として「認定」が比較的有用であり、世界共通である。キャリアラダー戦略を適用しやすい職種と言えるだろう。とくにわが国では、CRC は雇用者や国家・公的組織が、訓練の機会を積極的に創り、職場の構造化を図ろうとしている職種である。CRC のステップアップにキャリアラダー戦略を取り込むことは有用と思われる。

中野らによって提案された CRC の「ABC Steps」を取り入れ、米国のボストン小児病院のキャリアパスを参考に、日本のさまざまな領域の医療機関で一部以上を実現できそうな CRC のキャリアパスの例 (Fig. 2) を作成してみた。CRC の業務は、コーディネーション、患者対応、CDM、文書管理等、多種多様であり、臨床試験に関わる他職種と異なる点である。このため、仕事の中にいくつかのラダーを創ることで、バックグラウンドの異なる個人の特性を活かすことができると考える。

3. データマネージャとしてのキャリアアップ

CDM とは、臨床研究においてデータエラーの発生を低くコントロールし、研究を科学的・倫理的・効率的に行って正しい結論を導くための技術体系で、実践科学である²⁾。CDM は、依頼者・データセンターで行われるもののみを指すのではなく、医療機関側の業務

* 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54